

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR PRAEPULMONALEN MEMBRANOXYGENATION

Karl Walter Viktor Wagner

1976 № 281



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik der
Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. G. Hegemann)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR PRAEPULMONALEN MEMBRANOXYGENATION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
dem
Fachbereich Medizin
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Karl Walter Viktor Wagner
aus
Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent : Priv.-Doz. Dr. W. Schellerer
Korreferent : Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung : 21. Juli 1976

Meinen
lieben Eltern
gewidmet

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR PRAEPULMONALEN MEMBRANOXYGENATION

I N H A L T

Seite	1	A.	<u>Allgemeines</u>
	3	B.	<u>Methodik</u>
			1. Versuchsanordnung
	4		2. Oxygenatoren
	5		3. Erzeugen der Ateminsuffizienz (Versuchsreihe II)
	6	C.	<u>Ergebnisse</u>
			I. Versuchsreihe
	7		II. Versuchsreihe
			a. Kurzzeitversuche
	8		b. Mittelzeitversuche
	9		c. Langzeitversuch
	10	D.	<u>Diskussion</u>
	13	E.	<u>Ausblick auf klinische Anwendung</u>
	14	F.	<u>Zusammenfassung</u>
	15	G.	<u>Literatur</u>
	20	H.	<u>Anhang</u>
			(Abbildungen, Tabellen)

A. ALLGEMEINES

Manche Erkrankungen des respiratorischen Systems führen in ihrem Verlauf zu Hypoxie, CO_2 -Retention und Azidose die mit herkömmlichen Mitteln nicht beeinflusst werden können. Dazu gehören vor allem schwere Lungenkontusionen oder Pneumonien in Verbindung mit Lungenemphysem oder nach Lungenresektionen. Die Unterstützung des Gasaustausches mit Hilfe eines Membranoxygenators scheint eine logische Therapie zu sein.

Hill berichtete 1969 erstmals über praepulmonale Oxygenation bei zwei Patienten. Beide hatten eine respiratorische Insuffizienz und zeigten nach 24-stündiger praepulmonaler Oxygenation eine Besserung der Lungenfunktion mit ausreichender Sauerstoffausnützung. (14). In Vorversuchen mit dem Bramson Oxygenator an Hunden zeigt Hill (15) bereits, dass die Infusion in die Pulmonalarterie mit praepulmonal aufoxygeniertem Blut keinen messbaren Lungenschaden (Gasaustausch und Compliance) bewirkt. Da über längere Zeit direkter Blut-Sauerstoffkontakt toxisch ist, wurde eine therapeutische extrakorporale Blutoxygenation erst mit der Entwicklung von Membranoxygenatoren möglich. Lande (18), Bramson (2), Gerbode und Osborn (11) Peirce (25), Vervioet (28) und andere wiesen in vielen Versuchen nach, dass die Blutzerstörung bei Membranoxygenatoren auf ein Minimum beschränkt bleibt. Richtungsweisend war vor 20 Jahren die Entdeckung Kollfs als er feststellte, dass bei der Anwendung künstlicher Nieren nicht nur die beabsichtigte Blutdialyse sondern auch eine Haemoglobin-Oxygenation auftritt. (16)

Beim ersten Modell, das von Kollf und seinen Mitarbeitern entwickelt wurde, floss das Blut durch dünne Polyäthylen-

schläuche, die als permeable Membran dienten. Die Ausdehnung der dünnen Schläuche wurde durch Fiberglasplatten und Metallseitenwände, die durch Drähte zusammengehalten wurden, verhindert. Nach diesem Prinzip konnten zahlreiche Schichten übereinander gelegt werden. (27)

1955 entwickelte Clowes ein Modell, bei dem das Blut zwischen zwei Membranen, der Sauerstoff in den Tälern eines Metallgerüsts floss. (6) Clowes führte 1956 mit seinem Membranoxygenatoren 150 erfolgreiche Herzoperationen durch. (19)

Die Beiträge für die theoretischen Überlegungen sind in erster Linie der Verdienst von Peirce (24), der der Membranoxygenatoren-Forschung dadurch wertvolle Dienste leistete.

Kollf (16), Clowes (6) und später Dobell (10) und andere haben gezeigt, dass Membranoxygenatoren den korpuskulären und plasmatischen Bestandteilen des Blutes weniger schaden als Dispersions- oder Filmoxygenatoren. (25/20/21/26) Die entscheidende Verbesserung liegt darin, dass durch die Membranen Blut und Sauerstoff nie in direkten Kontakt zueinander kommen. Prototypen der neuen Membranoxygenatoren wurden von Lande, Bramson und Gerbode, Peirce und Crescenzi (9) und Crystal entwickelt. Dabei trennt eine Silicon-Gummi-Membran, deren Permeabilität 50 - 100 mal besser ist als die von Polyäthylen (12), das Blut vom Gas. Da Silicon-Gummi gut durchlässig für Sauerstoff und weniger für Kohlendioxyd ist, wird er in den meisten derzeitigen Membranoxygenatoren verwendet.

Die verheissungsvollen Anfangsversuche mit den neuen Membranoxygenatoren bewirkten in in letzter Zeit besonders

intensives Forschen und Erproben auf diesem Sektor, wie die jüngsten erfolgreichen Experimente von Carlson (4/5), Lefrak (23), Birnbaum (1), Kolobow und Zapol (17), Hill (13), Bramson, Osborn, Gerbode (3), Leenders (22) und anderen zeigen.

In unseren Versuchen führten wir zwei verschiedene Untersuchungsreihen durch. Ziel der ersten war, den Einfluss der assistierten praepulmonalen Blutoxygenation durch einen Membranoxygenator auf das Atemminutenvolumen im Tierversuch zu überprüfen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe bildeten die Grundlage für die zweite, in der wir die Effektivität der assistierten praepulmonalen Membranoxygenation beim ateminsuffizienten Hund untersuchten.

B. M E T H O D I K

1. Versuchsanordnung:

Hunde, zwischen 19 und 30 kg schwer, wurden mit Trapanal betäubt und intubiert. Sie erhielten eine Initialgabe von 2.500 - 5.000 IE Heparin, dann alle 2 Stunden 5.000 IE Heparin. Die nach distal ligierte Arteria und Vena femoralis wurden Polyvinylkatheter (Replacement Catheter char 12 Typ AR-2069 Brunswick bzw. Arterial set FD M 0282 Travenol) geschoben. Zur Erzielung eines -je nach Versuchsreihe- konstanten bzw. variierbaren arteriovenösen Shuntvolumens schlossen wir beide Schenkel über eine Rollerpumpe (Sarns) kurz. Der Oxygenatorenkreislauf wurde parallel geschaltet. Für konstante Temperatur sorgte ein HLM-Wärmeaustauscher (Sarns). Im System befand sich

ein elektronischer Flowmeter (Nycotron), zwei Messköpfe eines fortlaufend registrierenden Bentley-Differential-Oxygenanalyzers, pH-Sonden zweier elektrischer pH-Meter Type 27 Nr. 50 42 und 507 46, Knick Berlin) und zwei T-Stücke zur Entnahme von Proben für die Blutgasanalyse mit dem Astrupgerät. (Abb. 1) Über einen 12-Kanal-Punktschreiber wurden arterielles pO_2 , Membran pO_2 , arterielles pH, Membran pH, der extrakorporale Flow und der arterielle Druck registriert. Fortlaufend wurde das Atemminutenvolumen mittels eines am Tubus angebrachten Dräger-Flowmeters, die rektale Temperatur mit einer elektrischen Temperatursonde (Siemens), EKG (Cardalam Siemens), arterieller Blutdruck (Hellige), zentraler Venendruck und Atemfrequenz (Siemens) gemessen. Haemoglobin, Haematokrit und chemische Blutanalysen wurden in kurzen Zeitabständen untersucht und die Urinausscheidung über einen Blasenkatheter gemessen. (Abb. 2)

Als Oxygenatoren verwendeten wir den Lande-Edwards-Membranoxygenator 3 qm Einheit (Typen 10 128, 10129, B092, 1 G 413) und beim Langzeitversuch zwei parallel geschaltete Travenol-Membranoxygenatoren vom Typ 5 M 0321 zur Organperfusion.

2. Oxygenatoren:

Beim L.-E.-M.-O. (Abb. 3, 4) ist eine 75 μ dicke Membran aus Methylensilicon in 58 Lagen gefaltet und durch ebensoviele gekerbte Plastikplatten unterstützt. Dadurch entstehen 1.440 Kapillaren von je 3 cm Länge; die Kürze dieser Kapillaren bedingt den geringen Druckabfall von maximal 15 mm Hg bei einem Durchfluss von 1 Liter/min/m².

Der laminäre Blutfluss verhindert Stase und Turbulenzen des Blutfilms. Dies erklärt die minimale Traumatisierung der Erythrozyten. (2/10/11/28/19/25)

Der Travenol-Membranoxygenator besteht aus 5 mm dicken Silicon-Gummimembranen, die auf der Blutseite durch gewobene Plastikwände voneinander getrennt sind. Auf der Gasseite sind sie von einem Plastiknetz überdeckt, dazwischen ist eine Papierwand zur Verteilung des Gasstroms. Ein aufblasbares Vinylgehäuse hält in Stahlklammern den Oxygenator und limitiert bei einem Manschettendruck von 150 mm Hg das Füllungsvolumen. Gleichzeitig erzeugt es eine Blutfilmdicke von 0,18 mm.

3. Erzeugen der Ateminsuffizienz: (II. Versuchsreihe)

Bei den Kurzzeitversuchen bis zu 3 Stunden legten wir einen einseitigen offenen Pneumothorax mit Hilfe eines Monaldikatheters (char. 12 Kindergrösse) an. Dies ruft beim Hund eine rapide zunehmende Ateminsuffizienz (pO_2 Abfall, pCO_2 Anstieg) hervor und führt nach ca. 20 Minuten zum irreversiblen Atmungs- und Herz-Kreislaufstillstand. Wir begannen 15 Minuten nach Anlegen des Pneus mit der praepulmonalen Oxygenation.

Bei den Versuchen bis zu 6 Stunden und beim Langzeitversuch erzielten wir die Ateminsuffizienz durch zentrale Atemdepression mittels Trapanal. Dies ruft pCO_2 Anstieg und pO_2 Abfall hervor. Sobald diese Blutgasveränderungen eingetreten waren -ca. nach einer Stunde-, und zwei aufeinanderfolgende Messungen gleiche Werte ergaben, begannen wir die praepulmonale Oxygenation.

C. E R G E B N I S S E

I. Versuchsreihe:

In dieser Auswertung sind aus der Untersuchungsreihe 11 Versuche zusammengefasst, die bei einer Bypasszeit von 30 Minuten folgende gemeinsame Merkmale haben:

- a. Spontanatmung ohne Relaxierung und ohne Depression des Atemminutenvolumens durch andere Medikamente.
- b. Konstante Werte des arteriell gemessenen Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des zentralen Venendrucks.
- c. Nahezu konstante Körpertemperatur (Schwankungen weniger als 0,5 Grad Celsius)
- d. Der durchschnittliche Hb-Wert betrug 13,5 g % bei einem Haematokrit von 40.

Dabei ergaben sich folgende Aussagen: (Tab. 1 Abb. 5)

1. Der durchschnittliche Oxygenationsflow betrug 700 ml/min. bei einer Oxygenationsfläche von 3 m².
2. Das Atemminutenvolumen war bei Spontanatmung vor der Oxygenation 8,22 l/min. Es verminderte sich während des Bypass durch den Oxygenator auf 5,59 l/min. Die durchschnittliche Senkung durch assistierte Oxygenation errechnete sich somit auf 32,0 %.
3. Bei den Versuchen wurden vor der Oxygenation Messungen des arteriellen pO₂ durchgeführt. Der Mittelwert betrug bei Spontanatmung 75,33 mm Hg $\pm$ (10,22). Während der Oxygenation betrug der pO₂ durchschnittlich 77,83 mm Hg $\pm$ (7,99). Unter assistierter Oxygenation bei durchschnittlicher Senkung des spontanen Atemminutenvolumens um 32 % kam es also zu keiner signifikanten Änderung des pO₂, offenbar durch die erhaltenen Regelmechanismen der Tiere während der Versuche.

4. Der durchschnittliche pH-Wert des arteriellen Blutes war vor der Oxygenation $7,22 \pm 0,0833$. Während der assistierten Oxygenation bei gleichbleibendem pO_2 und reduzierter Spontanatmung betrug der pH-Wert $7,225 \pm 0,0865$.
5. Der Sauerstoffpartialdruck wurde durch Membranpassage von durchschnittlich 77,8 mm Hg (venöser Schenkel) auf 300 mm Hg im arteriellen Schenkel erhöht. Dabei sättigte sich das Blut von 92 % auf praktisch 100 % auf. Nach der Formel: Sauerstoffaufnahme pro Minute = Flow Hb/100 mal 1,34 Sättigungsdifferenz des Blutes durch Membranpassage/100 errechneten sich 1,45 ml O_2 , die pro Minute auf 100 ml Blut übertragen wurden.
6. Durch Membranpassage wurde der pCO_2 um durchschnittlich 9,9 mm Hg erniedrigt und der pH um 0,0825 erhöht (30 bzw. 40 Blutgasanalysen).

II. Versuchsreihe:

a. Kurzzeitversuche bis zu 3 Stunden

In dieser Auswertung sind vier Versuche zusammengefasst, die folgende Gemeinsamkeiten haben:

1. Die Ateminsuffizienz wurde durch Anlegen eines einseitigen offenen Pneumothorax erzeugt.
2. Durch Blut- und Volumengabe konstant gehaltene Kreislaufwerte (Blutdruck, Pulsfrequenz, zentraler Venendruck)
3. Geringgradige Schwankungen der Körpertemperatur (1 Grad Celsius)
4. Durchschnittsgewicht der Hunde 24,25 kg
5. Durchschnittlicher extrakorporaler Flow während der dreistündigen Bypasszeit 500 ml/min.

Dabei ergaben sich folgende Aussagen: (Abb. 6)

1. Das Atemminutenvolumen (Ausgangswert 8,7 l/min) war als Folge des Pneumothorax um 52,9 % auf 4,1 l/min erniedrigt.
2. Der arterielle pO_2 (Ausgangswert 85 mm Hg) sank nach Anlegen des Pneus innerhalb von 15 Minuten auf 54,3 mm Hg; nach Einsetzen der praepulmonalen Oxygenation stieg er allmählich auf 79 mm Hg an. Durchschnittswert 60 mm Hg.
3. Der arterielle pCO_2 (Ausgangswert 29,6 mm Hg) stieg als Pneueffekt innerhalb von 15 Minuten auf 44,1 mm Hg; nach Einsetzen der praepulmonalen Membranoxygenation ging der pCO_2 auf durchschnittlich 34,4 mm Hg zurück.
4. Nach Membranpassage war pO_2 und pH immer höher als die entsprechenden arteriellen Werte (pO_2 244,3 mm Hg, pCO_2 24,4 mm Hg).
5. Hb, Hkt: Ausgangswerte Hb 16,3 g %, Hkt 47. Durchschnittswerte während der praepulmonalen Membranoxygenation: Hb 9,13 g %, Hkt 28,2.
6. Die Sauerstoffsättigung war während der praepulmonalen Membranoxygenation 95 %, der Ausgangswert ohne Ateminsuffizienz 95 %.
7. Der extrakorporale Flow pro kg Körpergewicht war 20,6 ml/min.
8. Auf einen Liter Blut wurde in der Minute 25,4 ml O_2 übertragen.

b. Mittelzeitversuche bis zu 6 Stunden

In dieser Auswertung sind drei Versuche zusammengefasst die folgende Gemeinsamkeiten haben:

1. Die Ateminsuffizienz wurde durch zentrale Atemdepression mittels Trapanal erzeugt.

2. Durch Blut- und Volumengabe konstant gehaltene Kreislaufwerte (Blutdruck, Pulsfrequenz, zentraler Venendruck)
3. Geringgradige Schwankungen der Körpertemperatur (1 Grad Celsius)
4. Durchschnittsgewicht der Hunde 27,3 kg
5. Durchschnittlicher extrakorporaler Flow während der sechsstündigen Bypasszeit 600 ml/min.

Dabei ergaben sich folgende Aussagen:

1. Das Atemminutenvolumen (Ausgangswert 8,0 l/min) war als Folge der zentralen Atemdepression um 32,8 % auf 5,33 l/min erniedrigt.
2. Der arterielle pO_2 (Ausgangswert 65,5 mm Hg) stieg langsam auf 70 mm Hg an. Durchschnittswert 66,1 mm Hg.
3. Der arterielle pH (Ausgangswert 7,26) stieg während der praepulmonalen Membranoxygenation auf durchschnittlich 7,313 an.
4. Nach Membranpassage war pO_2 und pH immer höher als die entsprechenden arteriellen Werte (pO_2 372 mm Hg, pH 7,448).
5. Hb, Hkt: Ausgangswerte Hb 17,1 g %, Hkt 51,5. Durchschnittswerte während der praepulmonalen Membranoxygenation Hb 11,68 g %, Hkt 36,6.
6. Die Sauerstoffsättigung war während der praepulmonalen Membranoxygenation 91 %, Der Ausgangswert 88 %.
7. Der extrakorporale Flow pro kg Körpergewicht war 21,7 ml/min.
8. Auf einen Liter Blut wurden in der Minute 17,7 ml O_2 übertragen.

c. Langzeitversuch über 24 Stunden

Bei diesem Versuch wurde die Ateminsuffizienz durch zen-

trale Atemdepression mittels Trapanal erzeugt. Die Kreislaufgrößen wurden durch Blut- und Volumengaben konstant gehalten; die Körpertemperaturschwankung war maximal 1 Grad Celsius. Der Hund war 26 kg schwer. Der Oxygenatorflow war 600 ml/min.

Dabei ergaben sich folgende Aussagen:

1. Das Atemminutenvolumen (Ausgangswert 9,4 l/min) war als Folge der zentralen Atemdepression um 22,9 % auf 7,25 l/min erniedrigt.
2. Der arterielle pO_2 (Ausgangswert 58 mm Hg) stieg während der praepulmonalen Membranoxygenation auf durchschnittlich 65 mm Hg an.
3. Der arterielle pH (Ausgangswert 7,28) stieg auf durchschnittlich 7,30 an.
4. Nach Membranoxygenation war pO_2 und pH immer höher als die entsprechenden arteriellen Werte (pO_2 380 mm Hg, pH 7,44)
5. Hb, Hkt: Ausgangswerte Hb 18,2 g %, Hkt 53. Durchschnittswerte während der praepulmonalen Membranoxygenation Hb 8,8 g %, Hkt 25,7.
6. Die Sauerstoffsättigung war während der praepulmonalen Membranoxygenation 88 %, Ausgangswert ohne Ateminsuffizienz 82 %.
7. Der extrakorporale Flow pro kg Körpergewicht war 23,3 ml/min.
8. Auf einen Liter Blut wurden in der Minute 14,6 ml O_2 übertragen.

D. DISKUSSION

Die erste Versuchsreihe enthält 11 Perioden einer jeweils 30 Minuten dauernden praepulmonalen Membranoxy-

genation beim Hund. Darüber hinaus gehende Bypasszeiten führten zu einer Veränderung des Wachzustandes des Hundes, so dass zusätzliche Trapanalgaben erforderlich wurden. Zentrale Depression des Atemzentrums verfälscht aber die Ergebnisse. Es ist seit langem bekannt, dass dann eine Apnoe resultiert, wenn bei anaesthesierten Tieren oder Menschen der $p\text{CO}_2$ genügend absinkt. Selbst maximale Stimulation der peripheren Chemorezeptoren mit Nikotin oder Cyanid regt die Atmung nicht an. Daher nimmt man an, dass ein bestimmter CO_2 -Spiegel für normale rhythmische Atmung nötig ist. Weitere Experimente weisen darauf hin, dass die Gabe von schwacher Procainlösung zu den medullären H^+ -Rezeptoren bei anaesthesierten Tieren zur Apnoe führen können. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass bei anaesthesierten Tieren eine bestimmte Anzahl von Impulsen von diesen zentralen Chemorezeptoren nötig ist um eine normale Tätigkeit des medullären Reflexzentrums zu garantieren. (7) Wir erniedrigten in unseren Versuchen durch Membranpassage den $p\text{CO}_2$ um ca. 10 mm Hg. Dies führte zur Hypoventilation. Gleichzeitig übertrugen wir auf 100 ml Blut 1,45 ml O_2 pro Minute. So kam es, dass sich durch praepulmonale Oxygenation mit einem Flow von 26,861 ml/min/kg und Körpergewicht die Spontanatmung um 32 % reduzieren lies ohne dass der arterielle $p\text{O}_2$ absank. Da die Gasaustauschmenge des L.-E.-Membranoxygenators von der Durchflussmenge abhängig ist, sind Versuche mit grösseren Flussvolumina nötig, um eine allgemein gültige Beziehung zwischen Shuntvolumen und Einschränkung der Spontanatmung herzustellen.

Untersuchungen über mögliche Lungenschäden, die durch Infusion von oxygeniertem Blut in die Pulmonalarterie auftreten können, führten wir nicht durch. Hill (14)

zeigte, dass sich Compliance und Morphologie der Hundelunge nach 12-stündiger praepulmonaler Membranoxygenation nicht verändern.

In den weiteren Versuchsreihen verminderten wir das Atemminutenvolumen. Dies geschah einmal mehr mechanisch durch Reduzierung der am Gasaustausch beteiligten Lungenoberfläche indem wir einen einseitigen offenen Pneu anlegten und zum anderen pharmakologisch durch zentrale Atemdepression. Durch die praepulmonale Membranoxygenation wurde ein Absinken von pO_2 und pH aufgehoben. Das pO_2 , pH und die Sauerstoffsättigung normalisierten sich. Tabelle 3 zeigt, dass insgesamt bei allen Versuchen ein extrakorporaler Flow von 21,6 ml/kg/min vorgelegen hat und dadurch 19,2 ml O_2 /min auf einen Liter Blut übertragen wurden, wenn das Atemminutenvolumen um 34,1 % reduziert war.

Werden sämtliche Ergebnisse der Kurz-, Mittel- und Langzeit-Versuche zusammengefasst, so kommen wir zu folgenden Mittelwerten:

Bei praepulmonaler Membranoxygenation und einem Flow von 24,2 ml/min/kg und Körpergewicht werden 16,8 ml Sauerstoff auf 1 Liter Blut/min übertragen. Dabei wurde das Atemminutenvolumen um 34,1 % erniedrigt. Somit wurde durch die assistierte Oxygenation über ein Drittel der pro Minute nötigen Sauerstoffmenge durch den Membranoxygenator übertragen. Das Durchschnittsgewicht aller Hunde betrug 26,0 kg. Setzt man pro kg Körpergewicht 70 ml Blut voraus, hätten die Hunde eine durchschnittliche Blutmenge von 2,4 Litern.

Wenn die praepulmonale Membranoxygenation der physiologischen Lungenoxygenation ebenbürtig sein soll, müsste durch normale Lungenatmung dreimal soviel Sauerstoff

auf einen Liter Blut in der Minute übertragen werden. Dies wäre $16,8 \times 3 = 50$ ml O_2 auf 1 Liter Blut pro Minute oder auf 2,4 Liter Blut $50 \times 2,4 = 120$ ml O_2 /min. Dieser Wert wäre dem Sauerstoffbedarf des Hundes in Ruhe pro Minute gleichzusetzen.

Auch eine andere Kalkulation führt zu diesem Ergebnis: wenn man pro kg Körpergewicht und Minute 24,2 ml Blut als extrakorporalen Shunt benötigt um eine lungenäquivalente Blutoxygenation zu erreichen, müsste dieser Wert dem Herzzeitvolumen des Hundes bezogen auf die Gewichtseinheit entsprechen. Die Berechnung gibt folgendes Ergebnis: $24,2 \times 3 = 75$ ml/kg/min deckt den Sauerstoffbedarf; also $75 \times 26 = 2$ l/min. Das Herzzeitvolumen der Hunde beträgt in Ruhe etwa 2 l/min. Also ist die prae-pulmonale Oxygenation der physiologischen Lungenoxygenation kapazitiv und nach der Oxygenationsleistung beurteilt ähnlich und somit scheint die Bezeichnung "künstliche Lunge" für dieses Verfahren zulässig.

E. A U S B L I C K A U F K L I N I S C H E A N W E N D U N G

Der hier aufgezeigte Weg (arteriovenöser Shunt) ist analog der künstlichen Niere und in der Praxis wohl ähnlich problemlos und risikoarm. Somit wäre dies eine Möglichkeit der chronischen extrakorporalen Oxygenation, ähnlich der chronischen Haemodialyse. Es liessen sich durch zwei scribnerähnliche Shunts die für die prae-pulmonale Oxygenation erforderlichen Shuntvolumina erzielen. Wollte man einen 75 kg schweren Mann mit einem Sauerstoffbedarf von 240 ml/min

in Ruhe die Hälfte seines Bedarfes durch praepulmonale Oxygenation zuführen, müsste ihm, der eine errechnete Blutmenge von 5,2 Litern ($70 \text{ ml} \times 75$) hat, auf einen Liter Blut $120 : 5,2 = 14 \text{ ml O}_2$ pro Minute übertragen werden. Dies würde einen Shunt von $20 \times 75 = 1,5 \text{ l/min}$ erfordern. Eine solche Shuntmenge liegt im Bereich des Möglichen.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei Hunden mit arteriovenösen Shunt der Femoralgefäße einer Seite wurde arterielles Blut nach Passage durch einen Membranoxygenator in die untere Hohlvene gepumpt. Arterieller Blutdruck, Pulsfrequenz und zentraler Venendruck blieben während dieser Zeit konstant, die Körpertemperatur schwankte um weniger als 1,0 Grad Celsius. Die Spontanatmung blieb bei der I. Versuchsreihe vollständig erhalten; der durchschnittliche Flow betrug während einer Bypasszeit von 30 Minuten 700 ml/min. Dabei wurden durch assistierte praepulmonale Oxygenation bei einem Flow von 26,861 ml/min und kg Körpergewicht und einer Sauerstoffübertragung von 1,45 ml $\text{O}_2/\text{min}/100 \text{ ml}$ Blut die Spontanatmung um 32 % reduziert. Das pCO_2 erniedrigte sich nach Passage durch den Membranoxygenator um rund 10 mm Hg, der pH-Wert blieb ohne zusätzliche Korrekturen konstant.

Bei der II. Versuchsreihe wurde das Atemminutenvolumen durch einen einseitigen offenen Pneu bzw. pharmakologisch durch zentrale Atemdepression vermindert. Der extrakorporale Flow betrug bei allen Versuchen durchschnittlich 21,6 ml/kg/min. Dadurch wurden 19,2 ml O_2/min auf einen Liter Blut übertragen, wobei das Atemminutenvolumen um 34,1 % reduziert war.

G. L I T E R A T U R

1. Birnbaum, D.M.D.; Eiseman, B.M.D.:
Laboratory Evaluation of A New Silicone Membrane
Oxygenator
1972 in Druck
2. Bramson, M.L.; Osborn, J.J. M.D.; Main, F.B. M.D.;
O'Brien, M.F. M.S.; Wright, J.S. M.D.; Gerbode, F. M.D.:
A New Disposable Membrane Oxygenator With Intergral
Heat Exchange.
J. Thorac. Cardivasc. Surg. 50, (1965) 391
3. Bramson, M.L.; Hill, J.D.; Osborn, J.J.; and Gerbode, F.:
Partial Veno-Arterial Perfusion with Membrane Oxygenation
and Diastolic Augmentation.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs Vol. XV, (1969) 412
4. Carlson, R.G. M.D.; Landè, A.J. M.D.; Twichell, J. M.D.;
Baxter, J. M.D.; Paterson, J.Jr. M.D.; Bailey, C.R.N.
and Lillehei, C.W. M.D.:
The Simple to use, Completely Disposable Landè-Edwards
Membrane Oxygenator
Presented by Carlson, R.G. M.D. at the Annual Meeting
of the Society of Extracorporeal Pump Technologist,
Detroit, Michigan (1971)
5. Carlson, R.G.; Landè, A.J.; Ivey, L.A.; Starek, P.J.;
Rees, J.R.; Subramanian, V.A.; Twickell, J.; Baxter, J.;
Bloch, J.H.; and Lillehei, C.W.:
Total cardiopulmonary support with disposable plastic
membrane oxygenator during aorto-coronary artery-vein
graft operations
Ann. Meet. Am. Coll. Chest Physic. Philadelphia, (1971) 1

6. Clowes, G.; and Hopkins, A.:
Further studies with plastic film and their use in
oxygenation blood.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 1, (1956) 6
7. Comroe, J.H.:
Physiologie of Resperation
Jear Book Medical Publishers Inc., Chicago, (1965)
8. Converse, E.; Peirce, II; Corrigan, J.J.; Kent, B.B.;
Cate, C.L.; Johnson, R.L.; and Dreves, A.E.:
Comperative Trauma to Blood in the Oxygenator and
Membrane Lung
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs Vol. XV, (1969) 1
9. Crescenzi, A.; Hofstra, F.; Di Benedetto, A.; Sze, K.;
Foster, B.; Glass, P.; Clauff, F.; Cooper, P.:
Development of a simplified membrane oxygenator.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs V, (1959) 148
10. Dobell, A.; Mitri, M.; Galva, R.; Sarkozy, E.; and
Murphy, D.:
Biologie evaluation of blood after prolonged re-
circulation through film and membrane oxygenators.
Ann. Surg., 161, (1965) 617
11. Gerbode, F. M.D.; Osborn, J.J. M.D.; Eramson, M.L.:
Experiences in the Development of a Membrane Heart-Lung-
Machine.
Am. J. Surg. 114, (1967) 16
12. Hershey, D.:
Blood oxygenation, New York-London: Plenum Press 1970

13. Hill, F.D.; O'Brien, T.; Murray, J.; Dontigny, L.;
Bramson, M.; Osborn, J.; and Gerbode, F.:
Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-
Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung-Syndrome).
N. England J. Med. 286, (1972) 629
14. Hill, J.D.; Bramson, M.L.; Rapaport, E.M.D.;
Scheinman, M.; Osborn, J.J. M.D.; Gerbode, F. M.D.:
Experimental and Clinical Experiences with Prolonged
Oxygenation and Assisted Circulation.
Ann. Surg. 170, (1969) 448
15. Hill, J.D. M.D.; Bramson, M.L.; Hackel, A. M.D.;
Deal, C.W.; Sanchez, P.A. M.D.; Osborn, J.J. M.D.;
Gerbode, F. M.D.:
Laboratory and Clinical Studies during Prolonged
Partial Extracorporeal Circulation Using the Bramson
Membrane Lung.
Suppl. II to Circ., Vols. XXXVII and XXXVIII, (1968) 139
16. Kollf, W.J.; Effler, D.E.; Groves, L.K.; Peereboom, M.D.;
and Morace, P.P.:
Disposable membrane oxygenator (heart-lung-machine,
and its use in experimental surgery.
Cleveland Quart. Clin., 23 (1956) 69
17. Kolobow, T.; Zapol, W.:
Mechanical Devices for Cardiopulmonary Assistance
Advances in Cardiology, S. Karger (1971)
18. Landè, A.J. M.D.; Edwards, L.; Bloch, J.H. M.D.;
Carlson, R.G.; Subramanian, V.A. M.D.; Aschein, R.S.;
Scheidt, S. M.D.; Fillmore, S. M.D.; Killip, T. M.D.;
and Lillehei, C.W. M.D.:

Clinical Experience with Emergence Use of prolonged
Cardiopulmonary Bypass with a Membrane Pump-Oxygenator
Ann. Thor. Surg., Vol. X, No. 5, (1970) 409

19. Landè, A.J.; Edwards, L.; Bloch, J.H.; Carlson, R.G.;
Subramanian, V.; Ascheim, R.S.; Scheidt, S.; Fillmore,
Killip, T.; and Lillehei, C.W.:
Prolonged Cardio-Pulmonary Support with A Practical
Membrane Oxygenator.
Tran. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, Vol. XVI, (1970) 352
20. Landè, A.J.; Parker, B.; Subramanian, V.; Carlson, R.G.;
and Lillehei, C.W.:
Methods for increasing the efficiency of a new
dialyzermembrane oxygenator
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 14 (1968) 227
21. Landè, A.J.; Tiedemann, R.N.; Subramanian, V.A.;
Fillmore, S.J.; and Lillehei, C.W.:
Progress in the testing and development of practical
flat plate membrane oxygenators for cardiopulmonary
assist.
Proc. Artif. Heart. Prog. Conf., (1969) 417
22. Leenders, E.; Gibbs, A.; Griggs, E.; Gaukner, S.;
Mazu, D.; Kehne, B.; Haller, Jr.; J.A.; and White, J.J.:
Prolonged Respiratory Support in Animale Using
Veno-Venous Bypass and a Spiral Membrane Respirator.
Am. Surg. 38 (1972) 17
23. Lefrak, E.A. M.D.; Stevens, P.M. M.D.; Nikotra, M.B. M.D.;
Viroslav, J. M.D.; Noon, G.P. M.D.; De Bakey, M.E. M.D.:
An Experimental Model for Evaluating Extracorporeal
Membrane Oxygenator Support in Acute Respiratory Failure

Pres. at the Forum on Progress in Surg, of, the
Southeastern Surg.

Cong., (1972) Washington, D.C. in Druck

24. Peirce, E.C.; and Peirce, G.:

The membrane lung the influence of membrane characteristics and lung dising on gas exchange.

J. Surg. Res. 3, (1963) 67

25. Peirce, E.C.; Corrigan, J.J.; Kent, B.B.; Cate, C.L.;
Johnson, R.L.; and Dreves, A.E.:

Comparative trauma to blood in the disc. oxygenator
and membrane lung.

Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, Vol. XV (1969) 44

26. Peirce, E.C.; and Mathewson, W.F. Jr.:

Design and fabrication of blood oxygenator' for
circulatory assist.

Proc. Artif. Heart Soc. Artif. Int. Organs, 14 (1968) 220

27. Reidemeister, J. Chr.:

Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation und
der heutige Stand ihrer Anwendungsmöglichkeiten.

Der Chirurg 42, (1971) 202

28. Vervioet, A.F.C.; Edwards, M.J.; Edwards, M.L.; and
Starr, A.:

Minimal apparent blood in Landè-Edwards Membrane
Oxygenator at physiologie gas tensions.

J. Thorac. Cardio vasc., 60, (1970) 774

H. A N H A N G

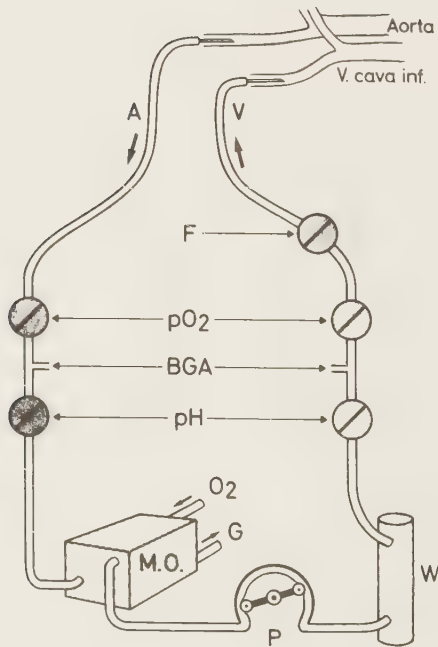
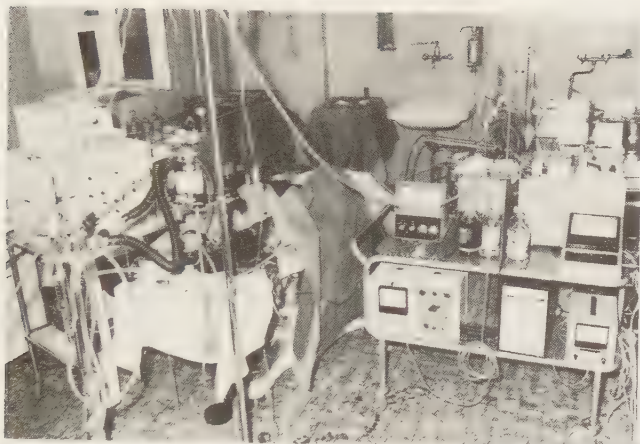


Abb. 1: Schematische Darstellung des extrakorporalen
Kreislaufs bei praepulmonaler Oxygenation



Fotografien zur Versuchsanordnung

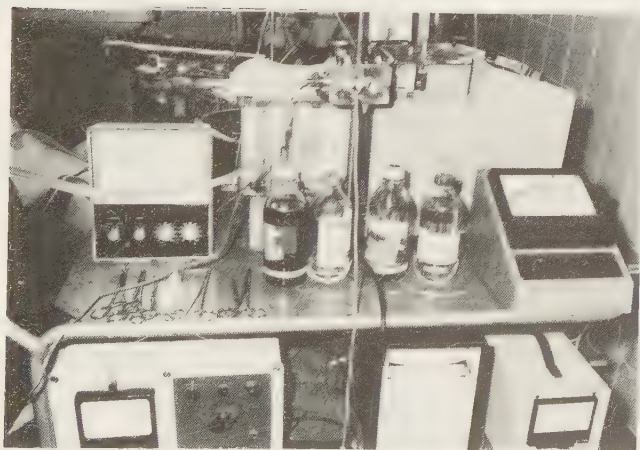


Abb. 2

Membranoxygenator (A.J. LANDE, L. EDWARDS)



Abb. 3: Schematische Darstellung des
Membranoxygenators



Abb. 4: Fotografische Dokumentation des zusammenge-
nommener Membranoxygensators



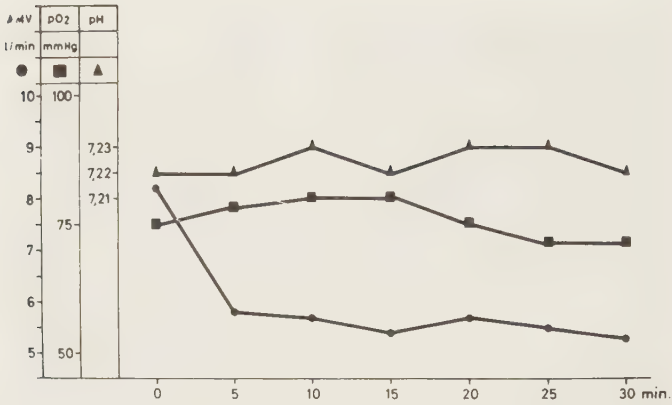


Abb. 5: Graphische Darstellung des Verhaltens von Atemminutenvolumen, Sauerstoffpartialdruck und pH-Wert bei einem extrakorporalen Shuntvolumen

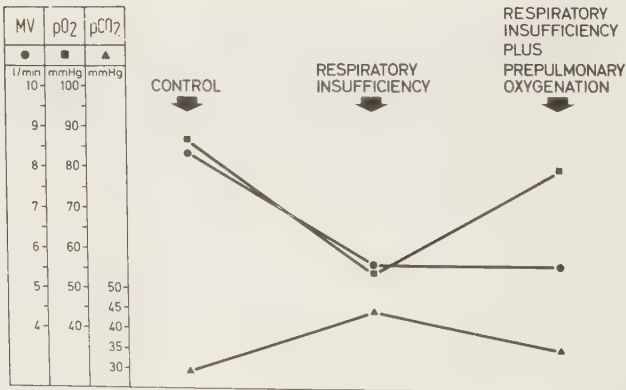


Abb. 6: Verhalten von Atemminutenvolumen (MV), pO₂ und pCO₂ bei Ateminsuffizienz und praepulmonaler Membranoxygenation

Versuchs-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gewicht (kg)	19,0	23,3	23,3	23,3	30,2	30,2	30,2	30,2	28,0	29,0	20,0
Bypassflow (ml/min.)	800	750	750	750	600	600	800	700	750	575	625
AMV-Ausgangswert vor Oxygenation (l/min.)	6,8	9,0	6,5	6,4	9,4	6,5	6,3	6,3	13,8	10,7	8,8
AMV bei Bypass mit Oxygenation											
a höchster Wert (l/min.)	5,2	6,0	5,0	5,8	6,4	4,4	5,4	4,9	10,2	8,2	7,2
b niedrigster Wert (l/min.)	4,0	4,9	4,2	5,2	4,8	3,5	4,4	4,6	8,9	6,1	5,0
Durchschnittswert (l/min.)	4,6	5,28	4,6	5,4	5,66	3,88	4,88	4,73	9,6	6,33	5,84
Durchschnittlicher pO_2 (mm Hg) ohne Oxygenation	67	82,4	88,75	94,0	77,3	78,0	66,0	64,0	75,0	62,2	74,0
Durchschnittlicher pO_2 (mm Hg) mit Oxygenation	81,6	80,08	88,0	93,3	79,3	74,2	68,88	74,3	76,57	66,0	74,0
Durchschnittlicher pH-Wert ohne Oxygenation	7,13	7,285	7,21	7,15	-	7,12	-	7,19	7,383	7,254	7,25
Durchschnittlicher pH-Wert mit Oxygenation	7,26	7,28	7,20	7,11	-	7,103	-	7,21	7,38	7,246	7,257

Tabelle 2

Minuten	Ausgangs- wert	5	10	15	20	25	30
Atemminuten- volumen l/min.	8,22	5,8	5,7	5,4	5,7	5,5	5,3
pO ₂ mm Hg	75,33	78,7	80,0	80,0	74,9	71,4	71,5
pH 2	7,22	7,22	7,23	7,22	7,23	7,23	7,22

Versuchsreihe I

Verhalten von Atemminutenvolumen, pO₂ und pH während
der 30 min. Bypasszeit.

	Flow kg/min	Menge der O ₂ -Über- tragung auf einen Liter Blut/min in ml	Erniedrigung der Spontanatmung in %
K	20,6	25,4	52,9
M	21,7	17,7	32,8
L	23,3	14,6	22,9
KML	21,6	19,2	36,2
O	26,8	14,5	32,0
OKML	24,2	16,8	34,1

Tabelle 3

Gegenüberstellung der experimentell gefundenen
Beziehung zwischen extrakorporalem Flow, Sauer-
stoffübertragung und Reduktion der Spontanatmung

K = Kurzzeitversuche mit Ateminsuffizienz

M = Mittelzeitversuche mit Ateminsuffizienz

L = Langzeitversuche mit Ateminsuffizienz

KML = Mittelwerte aus K, M, L

O = Versuche ohne Ateminsuffizienz

OKML = Mittelwerte aus O, K, M, L

Herrn Prof. Dr. G. Hegemann danke ich, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. W. Schellerer für die Überlassung des Themas sowie die hilfreiche Unterstützung und die freundlichen Ratschläge während der Arbeit bedanken.

Beim experimentellen Teil der Arbeit war mir Herr Kraus vom Stoffwechsellabor behilflich, wofür ich ihm hiermit herzlich danke.

LEBENS LAUF

Ich, Walter Wagner, Sohn des Viktor Wagner und seiner Ehefrau Betty, geb. Krasser, wurde am 2. 3. 1951 in Bayreuth geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Pegnitz, anschließend - bis 1970 - das naturwissenschaftlich-mathematische Gymnasium. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich im Wintersemester 1970/71 mit dem Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Im August 1971 bestand ich das Vorphysikum, im April 1973 die ärztliche Vorprüfung. Die Ärztliche Prüfung legte ich am 21. Juli 1976 mit Erfolg ab.

Erlangen, im Juli 1976

Karl Walter Viktor Wagner

